



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 A61K 31/19, 9/70, 47/32, 47/44	A1	(11) 国際公開番号 WO98/24423 (43) 国際公開日 1998年6月11日(11.06.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04439 (22) 国際出願日 1997年12月4日(04.12.97) (30) 優先権データ 特願平8/342506 1996年12月6日(06.12.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 高田恭憲(TAKADA, Yasunori) [JP/JP] 田中幸司(TANAKA, Koji) [JP/JP] 池浦康弘(IKEURA, Yasuhiro) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408 久光製薬株式会社内 Saga, (JP) (74) 代理人 弁理士 長谷川芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.) 〒104 東京都中央区京橋二丁目13番10号 京橋ナショナルビル6F 創英国際特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, ID, JP, KR, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: FELBINAC-CONTAINING PATCH (54) 発明の名称 フェルビナク含有貼付剤 (57) Abstract A patch which comprises 10 to 40 wt.% of a styrene/isoprene/styrene block copolymer, 5 to 30 wt.% of a rosin-base resin, 20 to 70 wt.% of a plasticizer, and 1.1 to 10 wt.% of felbinac serving as the active ingredient, does not contain crotonitron serving as the solubilizing agent for felbinac, and has a thickness of 50 to 300 μm.		

(57) 要約

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体10～40重量%、ロジン系樹脂5～30重量%、可塑剤20～70重量%、及び薬効成分としてのフェルビナク1.1～10重量%を含有する貼付剤であつて、該貼付剤が前記フェルビナクに対する可溶化剤であるクロタミトンを含有一つおらずかつその厚さが50～300 μ mである貼付剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB ベルギー
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BY ブラジル
CC カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY セ浦路ス
CZ チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

FI フィンランド
FR フランス
GB 英国
GE ジョージア
GH ガナ
GN ガンビア
GW ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギス
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セント・クリストファー・ネイビス
LS レソト

LT リトアニア
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドバ
MG マダガスカル
MK マケドニア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モロッコ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロバキア
SL シエラレオネ

SN セネガル
SZ ス威士
TG トーゴ
TM トルクメニスタン
TR トリコ
TT トリニダード・トバゴ
TW タイ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
UY ウルグワイ
UZ ウズベキスタン
VN ベトナム
VU ヴン
YU ユーゴスラビア
ZW ジンバブエ

明 細 書

フェルビナク含有貼付剤

技術分野

本発明は、フェルビナク含有貼付剤に関し、より詳しくは、腰痛、筋肉痛、関節周囲炎等の治療を目的とする薬効成分として消炎鎮痛薬であるフェルビナクを含有した消炎鎮痛貼付剤に関するものである。

背景技術

フェルビナク (Felbinac、4-ビフェニル酢酸) は非ステロイド系消炎鎮痛薬フェンブフェンの活性代謝物であり、強い消炎鎮痛作用を示す薬物である。そして、この薬物は経口投与には適さないために経皮投与製剤としての検討が行われ、これまでに上記薬物を含有するゲル剤、液剤、パップ剤が市販されている。しかしながら、ゲル剤、液剤においては、定量投与の困難さ、生物学的利用率の低さ、衣服への付着、投与回数の多さ（例えば1日に数回投与）といった問題があった。又、これらゲル剤、液剤の問題を改善するためにパップ剤が開発されているが、粘着力が弱いために長時間貼付することができない、生物学的利用率が低い、薬効の持続性が十分でないといった問題が残されていた。そこで、特開平4-321624号公報においては、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体を基剤の主成分とし、クロタミトン (Crotamiton) を必須の可溶化剤とした消炎鎮痛貼付剤の提案がなされた。

発明の開示

しかしながら、特開平4-321624号公報に記載の消炎鎮痛貼付剤であっても、以下に説明するように、消炎鎮痛薬としてフェルビナクを用いた場合にお

いては未だ十分なものではないことを本発明者らは見出した。すなわち、上記特開平4-321624号公報に記載の消炎鎮痛貼付剤にあっては、薬物に対する可溶化剤としてクロタミトンを使うことによる作業工程の煩雑さや、クロタミトンのブリード（表面への浸出）による経時的な粘着力の低下が見られるといった点で未だ十分なものではなかった。

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、皮膚への付着性が長時間にわたって高水準に維持され、皮膚に対する刺激性が少なく安全であり、製剤の安定性が良好であり、薬物の放出性が高く抗炎症作用に優れ、薬効が長時間にわたって持続されるフェルビナク含有貼付剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、下記の知見を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、従来は、可溶化剤を含有しない分散型貼付剤にあっては薬物が結晶状態で存在するために、薬物の経皮吸収性が低下して十分な薬効が期待されないと当業者に認識されていた。それにも拘らず、特定の成分を特定の割合で含有しかつ特定の厚みを有するフェルビナク含有貼付剤においては、可溶化剤を含有しない分散型貼付剤であるにも拘らず薬物の放出性が高くかつ十分な薬理作用が長時間にわたって持続され、しかも皮膚への付着性が長時間にわたって高水準に維持され、製剤の安定性に優れ、皮膚刺激性が少ないことを本発明者らは見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明のフェルビナク含有貼付剤は、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10～40重量%、ロジン系樹脂5～30重量%、可塑剤20～70重量%、及び薬効成分としてのフェルビナク1.1～10重量%を含有する貼付剤であって、該貼付剤が前記フェルビナクに対する可溶化剤であるクロタミトンを含有しておらずかつその厚さが50～300 μ mである貼付剤である。

図面の簡単な説明

図 1 はヘアレスマウスによる皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

図 2 はウサギによるカラゲニン足浮腫試験の結果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のフェルビナク含有貼付剤においては、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂及び可塑剤をそれぞれ特定の配合割合で含む基剤中に、薬効成分としてのフェルビナクが特定の配合割合で含有されている。

先ず、本発明の貼付剤を構成するために用いる各種基剤成分について詳述する。

本発明にかかるスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体とは、スチレン及びイソプレンのブロック共重合体であって両端部にポリスチレンを有するものであり、このようなスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体としては、カリフレックス TR-1107、TR-1111、TR-1112 又は TR-1117（商品名、シェル化学（株）製）、JSR SIS-5000 又は 5002（商品名、日本合成ゴム（株）製）、クインタック 3530 又は 3421（商品名、日本ゼオン（株）製）、ソルブレン 428（商品名、フィリップペトロリアム（株）製）等が挙げられ、1 種又は 2 種以上の組合せを使用することができる。

上記スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体の配合量は、貼付剤全体の 10～40 重量％であり、好ましくは 15～35 重量％である。この配合割合にすることによって、製剤（貼付剤）の安定性、粘着力、長時間の皮膚への付着性（付着持続性）、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれの発生率等が大きく改善される。なお、上記の配合量が 10 重量％未満では基剤の凝集力や保型性が低下し、他方、上記の配合量が 40 重量％を越えると粘着力の低下、膏体（貼付剤）の不均一化、作業性の低下を招く。

本発明にかかるロジン系樹脂とは、ロジン又はロジン誘導体をベースとする樹

脂であり、ロジンエステル、水添ロジンエステル、マレイン化ロジン等が好適に用いられ得る。このようなロジン系樹脂としては、エステルガムA、AA-G、H又はHP（商品名、荒川化学（株）製）、ハリエスターL、S又はP（商品名、荒川化学（株）製）、バインクリスタルKE-100（商品名、荒川化学（株）製）、KE-311（商品名、荒川化学（株）製）、ハーコリンD（商品名、理化ハーキュレス（株）製）、フォーラル8-5又は105（商品名、理化ハーキュレス（株）製）、ステベライトエステル7又は10（商品名、理化ハーキュレス（株）製）、ペンタリン4820又は4740（商品名、理化ハーキュレス（株）製）等が挙げられ、1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

上記ロジン系樹脂の配合量は、貼付剤全体の5～30重量%であり、好ましくは10～25重量%である。この配合割合にすることによって、製剤の安定性、粘着力、付着持続性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれの発生率等が大きく改善される。なお、上記の配合量が5重量%未満では粘着力、付着持続性、薬物の分散性が低下すると共に、膏体粘度の増加により膏体の不均一化、作業性の低下を招く。他方、上記の配合量が30重量%を越えると薬物の経皮吸収性、保型性が低下すると共に、剥離時の痛み、皮膚のかぶれの発生率、ベタツキ等が増加する。

本発明にかかる可塑剤とは、他の基剤成分と相溶性がよく、基剤に柔軟性を与えるものであり、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシック油、ラッカセイ油、オレフィン酸、液状ポリイソプレン、液状ポリブテン、流動パラフィン等が好適に用いられ得る。このような可塑剤としては、1種又は2種以上の組合せを使用することができるが、中でも特に流動パラフィンが好ましい。

上記可塑剤の配合量は、貼付剤全体の20～70重量%であり、好ましくは30～60重量%である。この配合割合にすることによって、製剤の安定性、粘着力、付着持続性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれの発生率等が大きく改善される。なお、上記の配合量が20重量%未満では粘

着力、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性が低下すると共に、膏体粘度の増加により膏体の不均一化、作業性の低下を招く。他方、上記の配合量が70重量%を越えると製剤の安定性、凝集力、保型性が低下すると共に、剥離時の痛み、ベタツキ等が増加する。

本発明の貼付剤においては、前述のスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂及び可塑剤を含む基剤中に、薬効成分としてのフェルビナク、すなわち4-ビフェニル酢酸、が特定の配合割合で含有されている。本発明の貼付剤におけるフェルビナクの配合量は、貼付剤全体の1.1~10重量%であり、好ましくは2~8重量%、特に好ましくは3~7重量%である。この配合割合にすることによって、薬物の経皮吸収性、薬効の持続性、薬物の分散性等が大きく改善される。なお、上記の配合量が1.1重量%未満では薬物の経皮吸収性、薬効の持続性が低下し、十分な薬効が得られない。他方、上記の配合量が10重量%を越えると薬物の分散性が悪くなり、膏体の不均一化を招く。

そして、本発明の貼付剤は、上記フェルビナクを含有しているにも拘らず、従来は必須と認識されていた可溶化剤であるクロタミトン含有していない。すなわち、本発明の貼付剤は、前述のスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、可塑剤及びフェルビナクを含有しかつ前記フェルビナクに対する可溶化剤であるクロタミトン含有しておらず、本質的にスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、可塑剤及びフェルビナクからなるものであってもよい。

このように、本発明のフェルビナク含有貼付剤は可溶化剤であるクロタミトン含有していないため、クロタミトンのブリードによる経時的な粘着力の低下は発生せず、その使用に起因する作業工程の煩雑さも生じない。また、本発明のフェルビナク含有貼付剤は、フェルビナクに対する可溶化剤、すなわち基剤中にフェルビナクをその飽和溶解度以上に見掛け上溶解させることが可能なもの、を一切含有していないことが好ましい。このように、クロタミトン以外の可溶化剤を

も含有しないことによって、可溶化剤のブリードによる経時的な粘着力の低下の発生がより確実に防止される傾向にある。このようなクロタミトン以外の可溶化剤としては、ベンジルアルコール、ジイソプロパノールアミンが挙げられる。

また、上記組成を有する本発明の貼付剤においては、上記可溶化剤であるクロタミトン含有していないにも拘らず、フェルビナクが完全に結晶状態で基剤中に取り込まれるのではなく、フェルビナクが基剤中に半熔融状態、すなわち熔融した状態のものと微細な結晶状態のものとが共存している状態、で均一に分散される。この場合、熔融している薬物が基剤から放出されるに従い、結晶状態で均一に分散している薬物は基剤中へと随時溶解していく。これにより、本発明の貼付剤においては、一定速度による長時間にわたっての安定した薬物放出が実現される。そのため、特開平4-321624号公報に記載の可溶化剤含有貼付剤のように薬物が可溶化剤により熔融した状態で基剤中に存在していないにも拘らず、本発明のフェルビナク含有分散型貼付剤においても薬物の放出性が高くかつ十分な薬理作用が長時間にわたって持続される。

本発明の貼付剤は、上記のスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、可塑剤及びフェルビナクに加えて、ポリイソブチレンをさらに含有していることが好ましく、本質的にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、可塑剤、ポリイソブチレン及びフェルビナクからなるものであってもよい。

本発明にかかるポリイソブチレンとは、イソブチレンの重合体であり、このようなポリイソブチレンとしては、オパノールB-3、B-10、B-15、B-50、B-100、B-200（商品名、BASF（株）製）、ビスタネックスLM-MS、LM-MH、MML-80、MML-100、MML-120、MML-140（商品名、エクソン化学（株）製）、テトラックス3T、4T、5T、6T（商品名、日本石油化学（株）製）等が挙げられ、1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

上記ポリイソブチレンの配合量は、貼付剤全体の好ましくは6～40重量%、より好ましくは6.5～20重量%である。この配合割合にすることによって、製剤の安定性、粘着力、付着持続性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれの発生率等が大きく改善される。なお、上記の配合量が6重量%未満では粘着力、付着持続性が低下すると共に、剥離時の痛み、皮膚のかぶれの発生率が増加する傾向にある。他方、上記の配合量が40重量%を越えると保型性が低下すると共にベタツキが増加する傾向にある。

本発明の貼付剤は、上記のスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、可塑剤、フェルビナク及び所望によりポリイソブチレンに加えて、無機充填剤、合成高分子、粘着付与剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、抗ヒスタミン剤、抗菌剤、香料等の他の添加成分を必要に応じてさらに含有していてもよく、中でも酸化防止剤をさらに含有していることが好ましい。従って、本発明の貼付剤は、本質的にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、可塑剤、ポリイソブチレン、酸化防止剤及びフェルビナクからなるものであるもよい。

このような他の添加成分としては、無機充填剤（水酸化アルミニウム、含水ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、カオリン、酸化チタン、タルク、酸化亜鉛、含水シリカ、炭酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、無水ケイ酸、ベントナイト等）、合成高分子（ポリアクリル酸系ポリマー、合成ポリイソブレンゴム、ポリスチレン、ポリブタジエンゴム、シリコーンゴム、スチレンーブチレンースチレンブロック共重合体、スチレンーイソブレンブロック共重合体等）、粘着付与剤（テルペン樹脂、石油系樹脂等）、酸化防止剤（アスコルビン酸、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ノルジヒドログアヤレチン酸、トコフェロール、酢酸トコフェロール等）、紫外線吸収剤（パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エステル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、サリチル酸

エステル、アントラニル酸メチル、ウンベリフェロン、エスクリン、ケイヒ酸ベンジル、シノキサート、グアイアズレン、ウロカニン酸、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン、ジオキシベンゾン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、スリンベンゾン、ベンゾレルシノール、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート等)、抗ヒスタミン剤(塩化イソベンチル、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イプロヘブチン、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸シプロヘブタジン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ジメチンデン、メキタジン等)、抗菌剤(パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、安息香酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、4-イソプロピル-3-メチルフェノール、2-イソプロピル-5-メチルフェノール、ヒノキチオール、クレゾール、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3,4,4'-トリクロロカルバニド、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等)、清涼剤又は香料(1-メントール等)等が挙げられる。

このような他の添加成分の配合量は、貼付剤全体の好ましくは0.01~7重量%、より好ましくは0.1~5重量%である。これらの他の添加成分のうち、酸化防止剤の配合量は貼付剤全体の好ましくは0.1~5重量%、より好ましくは0.5~2重量%である。上記の配合量が上記下限未満では経時による基剤の劣化が起こり、膏体残り、ベタツキ等が増加する傾向にあり、他方、上記の配合量が上記上限を越えると製剤の凝集力、保型性が低下し、剥離時の痛み、ベタツキ等が増加する傾向にある。

上記の諸成分を用いて調製される本発明の貼付剤(貼付剤層)の厚み(後述す

る支持体及び剥離被覆物の厚みは含まない)は50~300 μ mであり、好ましくは80~200 μ mである。この範囲内の厚みにすることによって、粘着性、凝集力、付着持続性、剥離時の痛み等が大きく改善される。なお、上記の厚みが50 μ m未満では粘着性や付着持続性が低下し、他方、上記の厚みが300 μ mを越えると凝集力や保型性が低下する。

このような本発明の貼付剤は伸縮性に富んでおり、縦横自由自在に伸縮する。このように本発明の貼付剤は優れた付着性と共に高い伸縮率を有していることによって、従来の可溶化剤含有貼付剤では使用することが困難であった伸縮性に富んだ支持体を使用することが可能となり、高水準の貼付感が達成される。

上記本発明のフェルピナク含有貼付剤は、以下の優れた諸特性を有する。

- 1) 油性の貼付剤とすることで優れた付着性を有し、肘、膝などの屈曲部にも長時間剥がれることなく貼付することができる。
- 2) 薬物を飽和溶解度以上の濃度で半溶融状態で分散させているために、期待される薬効が長時間にわたり発現される。
- 3) 水を含まない油性基剤であるために、貼付部位の保温効果に優れ、慢性の炎症等にも使用できる。
- 4) 可溶化剤、吸収促進剤等を使用しないため作業行程が簡便になり、なおかつ製剤の経時安定性にも優れる。
- 5) 油性の貼付剤とすることで厚みを薄くでき、貼付中のフィット感に優れる。
- 6) 従来の可溶化剤含有貼付剤(硬膏剤)は、その粘着性が十分でなかったため、その大きさは80 cm^2 以下程度に制限されていた。それに対して本発明の貼付剤は、可溶化剤を含有していないことに起因して粘着性が著しく高く、その大きさを100 cm^2 以上にすることが可能である。このように本発明の貼付剤は、従来のパップ剤と同等の大きさにすることが可能であり、しかもパップ剤よりも粘着性及び伸縮性に優れる。

上記本発明の貼付剤は支持体上に展延されていることが好ましい。このような

支持体としては、本発明の貼付剤からの薬物の放出に影響しないものが望ましく、伸縮性又は非伸縮性のものが用いられ得る。本発明に使用可能な支持体としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等の合成樹脂のフィルム、シート、シート状多孔質体、シート状発泡体、織布又は不織布；紙；織布；不織布；これらの積層体等が挙げられる。

これらの貼付剤支持体の中でも、伸縮性を有する支持体が好ましく、特に伸縮性ポリエステル織布が好適である。また、このような伸縮性ポリエステル織布としては、試料幅 50 mm、試料長 200 mm 及び伸長強度 200 mm/min の測定条件での 30 % モジュラス（引張り強度）試験において、縦方向強度 200 g ~ 3 kg 及び横方向強度 100 g ~ 600 g を示すものが好ましい。更に、本発明にかかる前記支持体の目付（単位面積当たりの重量）は $100 \pm 30 \text{ g/m}^2$ であることが好ましい。

前述のように本発明の貼付剤は高い伸縮率を有しているため、従来の可溶化剤含有貼付剤では使用することが困難であった伸縮性に富んだ支持体、特に好ましくは伸縮性ポリエステル織布を使用することが可能となる。このように伸縮性を有するポリエステル織布を用いることにより、本発明の貼付剤は以下の点で優れる傾向にある。すなわち、i) 従来の可溶化剤含有貼付剤は、動きが激しい関節部位等の屈曲部に貼着しても、その動きのために剥離し易かった。それに対して、本発明の貼付剤においては、ポリエステル織布が皮膚の動きに伴って縦、横自在に伸縮するため、つっぱり感が少なく、長時間にわたってしっかりと貼着される。ii) ポリエステル織布が適度な柔軟性を有するため、貼り易くかつ剥がし易い。iii) 投錨性が向上し（支持体中に膏体がしみ込みかつ粘着力が保持される）、伸縮性が保持される。

次に、本発明のフェルピナク含有貼付剤の製造方法の好適な一例について説明する。

先ず、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂及び可塑剤（ポリイソブチレン、他の添加成分等を含有させる場合はさらにそれらの成分）をそれぞれ所定の割合で混合して混合物とし、窒素等の不活性雰囲気下で加熱攪拌して溶解物とする。攪拌時の温度は110～200℃が好ましく、攪拌時間は30～120分間が好ましい。続いて、薬効成分であるフェルビナクを前記溶解物中に添加し、好ましくは110～200℃で好ましくは5～30分間攪拌して均一な溶解物を得る。なお、この溶解物中では、フェルビナクは熱により液体となっていることが好ましい。

次に、この溶解物を通常の方法で直接支持体上に展延した後に剥離被覆物で覆うか、あるいは一旦この溶解物を剥離被覆物上に展延した後に支持体上に被せて溶解物を支持体上に圧着転写させても良い。このような剥離被覆物としては、剥離処理（剥離しやすくするための処理）を施した剥離紙、セロファン、又はポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル等の合成樹脂フィルム等が挙げられる。以上の製造方法によって、基剤中にフェルビナクが半熔融状態で均一に分散している本発明の貼付剤が得られる。

なお、前記製造方法における各基剤成分、薬効成分、その他の添加成分を配合する順序は、その一例を述べたに過ぎず、本発明の貼付剤の製造方法はこの配合順序の方法に限定されるものではない。

実施例

以下、本発明のフェルビナク含有貼付剤について実施例及び比較例を示してより具体的に説明するが、本発明のフェルビナク含有貼付剤は下記の実施例に記載のものに限定されるものではない。なお、実施例及び比較例中、「部」及び「％」とは特に明記しない限りそれぞれ「重量部」及び「重量％」を意味する。

実施例 1

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	25.0部
-------------------------	-------

(商品名：カリフレックス TR-1107)

流動パラフィン 47.0部

ロジン系樹脂 12.0部

(商品名：エステルガムH)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名：オパノール B-10)

ジブチルヒドロキシトルエン 1.0部

フェルビナク 5.0部

上記の処方で前記製造方法に従って貼付剤を作製した。すなわち、上記処方中のフェルビナク以外の諸成分を混合して混合物とし、窒素雰囲気下、130～180℃で40～90分間攪拌して溶解物とした。続いて、薬効成分であるフェルビナクを前記溶解物中に添加し、130～180℃で3～20分間攪拌して均一な溶解物を得た。次に、この溶解物を支持体（ポリエステルからなる織布）上に、得られる貼付剤層の厚みが50μmとなるように展延した後に剥離被覆物（ポリエステルフィルム）で覆い、冷却後に所望の大きさに裁断したところ、フェルビナクが半熔融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。また、使用したポリエステル織布は、30%モジュラス試験（試料幅50mm、試料長200mm、伸長強度200mm/min、オートグラフAGS-100B（島津製作所製）を使用）において縦方向強度が210～300g、横方向強度が100～170gのものであり、110±20g/m²の目付を有するものであった。

実施例 2

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 30.0部

(商品名：カリフレックス TR-1111)

流動パラフィン 39.0部

ロジン系樹脂 20.0部

(商品名：バインクリスタルKE-100)

ポリイソブチレン	6.0部
(商品名：オパノール B-50)	
ジブチルヒドロキシルエン	1.0部
フェルビナク	4.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを100 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20.0部
(商品名：カリフレックス TR-1112)	
流動パラフィン	46.0部
ロジン系樹脂	15.0部
(商品名：ステベライトエステル7)	
ポリイソブチレン	15.0部
(商品名：オパノール B-100)	
ジブチルヒドロキシルエン	1.0部
フェルビナク	3.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを140 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	23.0部
(商品名：カリフレックス TR-1117)	
流動パラフィン	40.0部
ロジン系樹脂	25.0部
(商品名：KE-311)	

ポリイソブチレン	8.0部
(商品名：オパノール B-200)	
ジブチルヒドロキシトルエン	1.0部
フェルビナク	3.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを300 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例5

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	20.0部
(商品名：JSR SIS-5000)	
流動パラフィン	41.0部
ロジン系樹脂	15.0部
(商品名：フォーラル105)	
ポリイソブチレン	20.0部
(商品名：ビスタネックス LM-MS)	
ジブチルヒドロキシトルエン	1.0部
フェルビナク	3.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを200 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例6

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	15.0部
(商品名：JSR SIS-5002)	
流動パラフィン	58.0部
ロジン系樹脂	15.0部
(商品名：ステベライト10)	

ポリイソブチレン 7.0部

(商品名：ビスタネックス LM-MH)

ジブチルヒドロキシルエン 1.0部

フェルビナク 4.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを80 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 35.0部

(商品名：クインタック3530)

流動パラフィン 35.0部

ロジン系樹脂 15.0部

(商品名：フォーラル85)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名：ビスタネックス MML-140)

ジブチルヒドロキシルエン 1.0部

フェルビナク 4.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを160 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 25.0部

(商品名：クインタック3421)

流動パラフィン 30.0部

ロジン系樹脂 22.0部

(商品名：ベンタリン 4820)

ポリイソブチレン 15.0部

(商品名：テトラックス 3T)

ジブチルヒドロキシルエン 1.0部

フェルビナク 7.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを120 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例9

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 25.0部

(商品名：ソルブレン428)

流動パラフィン 36.0部

ロジン系樹脂 25.0部

(商品名：ハーコリンD)

ポリイソブチレン 7.5部

(商品名：テトラックス 5T)

ジブチルヒドロキシルエン 1.0部

1-メントール 0.5部

フェルビナク 5.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを160 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半溶融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例10

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 15.0部

(商品名：クインタック3421)

流動パラフィン 40.0部

ロジン系樹脂 10.0部

(商品名：ハリエスターL)

ポリイソブチレン

30.0部

(商品名：テトラックス 6T)

ジブチルヒドロキシトルエン

1.0部

1-メントール

1.0部

フェルビナク

3.0部

処方を上記処方に変更し、貼付剤層の厚みを180 μ mとした以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが半熔融状態で均一に分散している分散型の貼付剤が得られた。

実施例 1 1

ポリイソブチレンを配合しなかった以外は実施例9と同様にして貼付剤を作製した。

実施例 1 2

貼付剤層の厚みを50 μ mとした以外は実施例3と同様にして貼付剤を作製した。

実施例 1 3

貼付剤層の厚みを80 μ mとした以外は実施例3と同様にして貼付剤を作製した。

実施例 1 4

貼付剤層の厚みを200 μ mとした以外は実施例3と同様にして貼付剤を作製した。

実施例 1 5

貼付剤層の厚みを300 μ mとした以外は実施例3と同様にして貼付剤を作製した。

比較例 1

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

20.0部

(商品名：カリフレックス TR-1112)

流動パラフィン 52.0部

ロジン系樹脂 15.0部

(商品名：KE-311)

ポリイソブチレン 5.0部

(商品名：テトラックス4T)

ジブチルヒドロキシトルエン 2.0部

クロタミトン 5.0部

フェルビナク 1.0部

処方を上記処方に変更、すなわちフェルビナクの可溶化剤としてクロタミトンを配合した以外は実施例5と同様にして貼付剤を作製したところ、フェルビナクが可溶化剤により溶融した状態で存在する溶解型の貼付剤が得られた。なお、本比較例においては、フェルビナクをクロタミトンに溶解して前記溶解物中に添加した。

比較例 2

薬効成分であるフェルビナクを配合しなかった以外は実施例5と同様にして貼付剤を作製した。

比較例 3

貼付剤層の厚みを30 μm とした以外は実施例3と同様にして貼付剤を作製した。

比較例 4

貼付剤層の厚みを350 μm とした以外は実施例3と同様にして貼付剤を作製した。

試験例 1 (安定性試験：粘着力)

実施例3、5、7、10及び比較例1で得られた貼付剤の粘着力の安定性を以下のようにして評価した。すなわち、各貼付剤(大きさ10 cm×14 cm)の

製造直後（初期）のもの、40℃で3ヶ月保存したもの、40℃で6ヶ月保存したものの粘着力を、プローブタック試験法（使用装置：PROVE TACK TESTER）により測定した。得られた結果を表1に示す。

表 1

実施例 比較例	粘 着 力 (g)		
	初 期	40℃、3ヶ月	40℃、6ヶ月
実施例3	54.3	52.4	55.3
実施例5	55.7	55.9	53.1
実施例7	50.2	49.5	49.0
実施例10	45.2	47.3	47.0
比較例1	51.5	42.8	30.7

表1に示した結果から明らかなように、実施例3、5、7、10で得られた貼付剤の粘着力の安定性は良好であったが、比較例1で得られた貼付剤の粘着力はクロタミトンのブリードにより経時的に低下した。

試験例2（安定性試験：ヘアレスマウス皮膚透過試験）

実施例5及び比較例1で得られた貼付剤の初期のもの及び40℃で6ヶ月保存したものをを用い、以下のようにしてヘアレスマウス皮膚透過試験を行った。すなわち、ヘアレスマウス（雌、7週令）の剥離した背部皮膚に直径10mmに切り取った貼付剤を貼付し、真皮側がレセプター相になるようにフロースルー型セルに装着した。そして、レセプター液（pH7.4のリン酸バッファー）を0.8 ml/hrの流速で流し、レセプター液中に透過してきたフェルビナクの量をH

PLCを用いて測定した。得られた結果を図1に示す。

図1に示した結果から明らかなように、実施例5で得られた貼付剤は40℃で6ヶ月保存した後であっても安定した薬物放出性を示し、比較例1で得られた貼付剤に比べて薬物放出性が長時間にわたって安定して持続した。

試験例3（カラゲニン足浮腫試験）

体重135g前後のWistar系雄性ラットを1群15匹ずつで使用した。実施例5で得られた貼付剤、比較例2で得られた貼付剤、市販フェルビナク含有バップ剤（商品名：セルタッチ、日本レダリー（株）製）をそれぞれ3cm×4cmサイズに裁断し、それぞれの貼付剤（又はバップ剤）をラットの右後足に4時間貼付した後に除去し、直ちに1%カラゲニン溶液0.1mlを同部位へ皮下注射して反応を惹起させた。反応惹起から3時間後に足容積を測定し、注射前の足容積に基づいて浮腫率を算出した。得られた結果を図2に示す。なお、コントロールは、貼付剤（又はバップ剤）の貼付を行なわなかった例である。

図2に示した結果から明らかなように、カラゲニン足浮腫に対して、フェルビナクを含有しない比較例2で得られた貼付剤では影響は認められなかったが、実施例5で得られた貼付剤は強い抗炎症作用を示し、その強さは市販フェルビナク含有バップ剤と同等であった。

試験例4（付着性試験）

健康成人男女30名に実施例9及び実施例11で得られた貼付剤（大きさ10cm×14cm）をそれぞれ左右の膝に貼付し、約6時間後に付着性と剥離時の痛みの判定を以下の基準に従って行った。

〔判定基準〕

付着性

完全に付着 5点、端の部分剥離 4点、1/3以上剥離 3点、
1/2以上剥離 2点、完全脱落 1点

剥離時の痛み

痛くない 5点、あまり痛くない 4点、少し痛い 3点、
 痛い 2点、非常に痛い 1点
 30名のスコアの平均値を表2に示す。

表 2

実施例	付着性	剥離時の痛み
実施例9	4.6	4.4
実施例11	3.9	2.8

表2に示した結果から明らかなように、実施例9及び実施例11で得られた貼付剤は何れも付着性が良好であるが、実施例9で得られた貼付剤は更に良好な付着性を備えると共に剥離時の痛みも少なく使用上非常に優れた貼付剤であるといえる。

試験例5（付着性試験）

実施例3、12、13、14及び15、並びに比較例3及び4で得られた貼付剤（大きさ10cm×14cm）をそれぞれ健康成人男女30名の膝に貼付し、約6時間後に付着性の判定を以下の基準に従って行った。

〔判定基準〕

付着性

完全に付着 5点、端の部分剥離 4点、1/3以上剥離 3点、
 1/2以上剥離 2点、完全脱落 1点

30名のスコアの平均値を表3に示す。

試験例 6（安定性試験：保型性）

実施例 3、12、13、14 及び 15、並びに比較例 3 及び 4 で得られた貼付剤（大きさ 10 cm × 14 cm）をそれぞれ 50 °C で 2 ヶ月保管した後に形状の評価を以下の基準に従って行った。

〔判定基準〕

良好な形状を保っていた：○

若干の膏体のはみ出しが観察された：△

ひどい膏体のはみ出しが観察された：×

得られた結果を表 3 に示す。

表 3

実施例 比較例	付着性	形状
実施例 3	4.5	○
実施例 12	3.1	○
実施例 13	3.8	○
実施例 14	4.2	○
実施例 15	4.1	△
比較例 3	2.3	○
比較例 4	3.7	×

表 3 に示した結果から明らかなように、実施例 3、12、13、14 及び 15 で得られた貼付剤に関しては付着性、50℃で2ヶ月保存後の形状とも良好であったが、比較例 3 で得られた貼付剤は付着性が十分なものではなく、比較例 4 で得られた貼付剤は50℃で2ヶ月保存後の形状が十分なものではなかった。

産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明によれば、可溶化剤であるクロタミトンを含有しない分散型貼付剤であるにも拘らず薬物の放出性が高くかつ十分な薬理作用（抗炎症作用）が長時間にわたって持続され、しかも皮膚への付着性が長時間にわたって高水準に維持され、製剤の安定性に優れ、皮膚刺激性が少ないフェルビナク含有貼付剤を得ることが可能となる。

従って、本発明によって外用の消炎鎮痛貼付剤として有用なフェルビナク含有貼付剤を提供できるものである。

請 求 の 範 囲

1. スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体10～40重量%、ロジン系樹脂5～30重量%、可塑剤20～70重量%、及び薬効成分としてのフェルビナク1.1～10重量%を含有する貼付剤であって、該貼付剤が前記フェルビナクに対する可溶化剤であるクロタミトンを含有しておらずかつその厚さが50～300 μ mである貼付剤。
2. ポリイソブチレン6～40重量%をさらに含有する、請求項1記載の貼付剤。
3. 酸化防止剤0.1～5重量%をさらに含有する、請求項1記載の貼付剤。
4. 前記フェルビナクが前記貼付剤中に半熔融状態で分散している、請求項1記載の貼付剤。
5. 伸縮性ポリエステル織布からなる支持体を更に備える、請求項1記載の貼付剤。
6. 前記伸縮性ポリエステル織布が、試料幅50mm、試料長200mm及び伸長強度200mm/minの測定条件での30%モジュラス試験において、縦方向強度200g～3kg及び横方向強度100g～600gを示すものである、請求項5記載の貼付剤。
7. 前記支持体の目付が100 \pm 30g/m²である、請求項5記載の貼付剤。

図 1

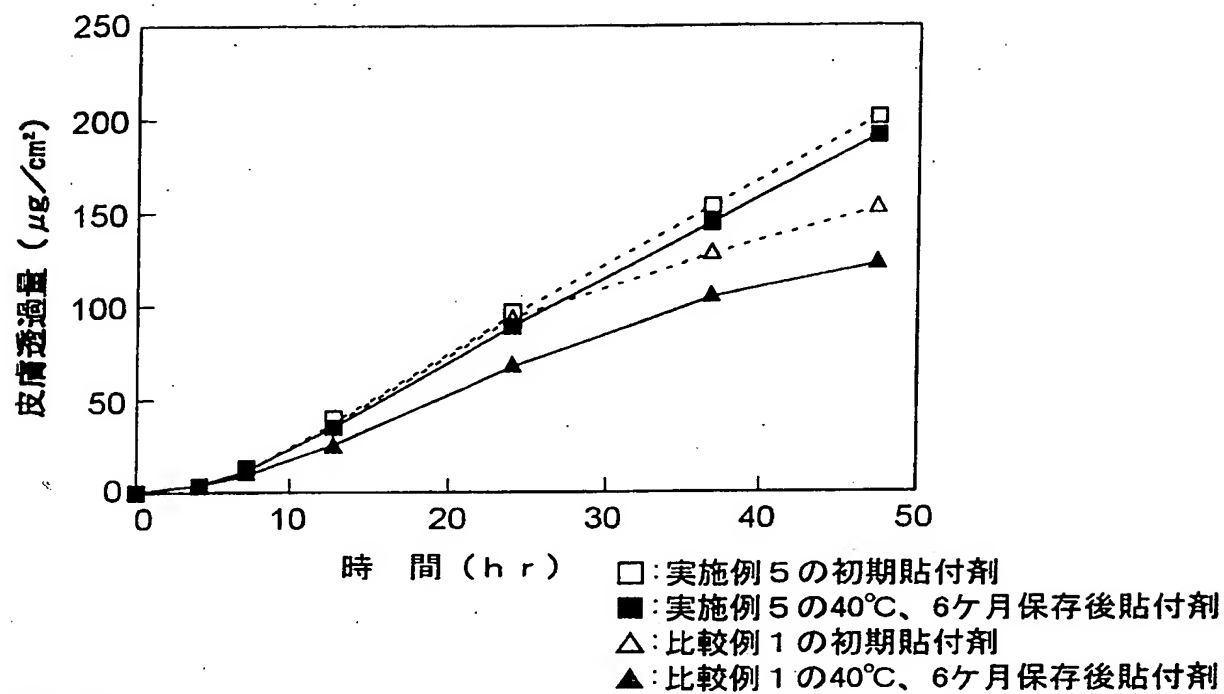
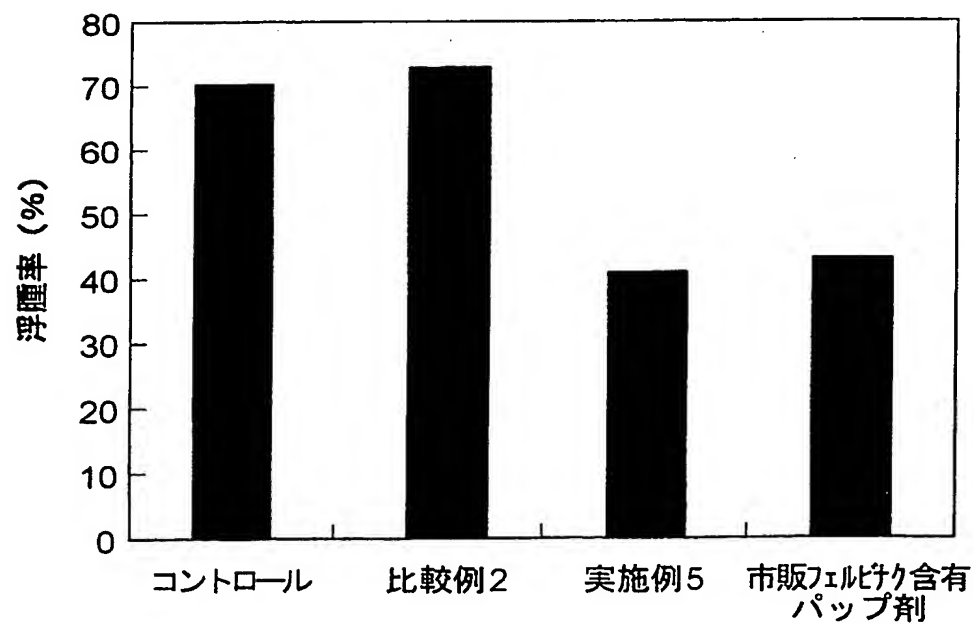


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/19, A61K9/70, A61K47/32, A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/19, A61K9/70, A61K47/32, A61K47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/08245, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), March 21, 1996 (21. 03. 96), Full text & EP, 781553, A1 & JP, 8-510056, A	1 - 7
A	JP, 5-139962, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), June 8, 1993 (08. 06. 93), Full text (Family: none)	1 - 7
A	JP, 4-321624, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), November 11, 1992 (11. 11. 92), Full text (Family: none)	1 - 7
A	JP, 8-295624, A (Lead Chemical Co., Ltd.), November 12, 1996 (12. 11. 96), Full text (Family: none)	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 18, 1998 (18. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

March 3, 1998 (03. 03. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl 6 A 61 K 31/19, A 61 K 9/70, A 61 K 47/32, A 61 K 47/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl 6 A 61 K 31/19, A 61 K 9/70, A 61 K 47/32, A 61 K 47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/08245, A1 (久光製薬株式会社) 21. 03. 96, 公報全文 & EP, 781553, A1 & JP, 8-510056, A	1-7
A	JP, 5-139962, A (久光製薬株式会社) 8. 6月. 1993 (08. 06. 93), 公報全文 (ファミリーなし)	1-7
A	JP, 4-321624, A (久光製薬株式会社) 11. 11月. 1992 (11. 11. 92), 公報全文 (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 02. 98

国際調査報告の発送日

03.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

印

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 8-295624, A (リードケミカル株式会社) 12. 11月. 1996 (12. 11. 96), 公報全文 (ファミリーなし)	1-7